

ОТЧЕТ

о проведении научного исследования, проводимого под руководством ведущего ученого в российских образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях и государственных научных центрах Российской Федерации за 2022 год

Соглашение о предоставлении из федерального бюджета гранта в форме субсидий, выделяемого для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях и государственных научных центрах Российской Федерации (далее – грант в форме субсидии) в соответствии с пунктом 7 статьи 78 (пункт 4 статьи 78.1) Бюджетного кодекса Российской Федерации (Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, № 31, ст. 3823; 2007, № 18, ст. 2117; 2010, № 19, ст. 2291; 2013, № 27, ст. 3473; № 52, ст. 6983; 2018, № 53, ст. 8430) от «21» мая 2018 г. № 075-15-2021-639 (075-15-2019-871(1))

Приоритетное направление научно-технологического развития Российской Федерации (указывается приоритетное направление научно-технологического развития Российской Федерации, определенное Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации, утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2016, № 49, ст. 6887))

20в - переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)

Область наук (указывается область наук, установленная Советом по грантам Правительства Российской Федерации)
Клиническая медицина; Гериатрия и геронтология

Направление научного исследования (указывается направление научного исследования в соответствии с соглашением о предоставлении из федерального бюджета гранта в форме субсидий)

Цифровая персонализированная медицина здорового старения (ЦПМ-старения): сетевой анализ Больших мультимедийных данных для поиска новых диагностических, предсказательных и терапевтических целей

Наименование лаборатории (указывается наименование лаборатории, созданной на базе образовательных организаций высшего образования, научных учреждений и государственных научных центров Российской Федерации в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета гранта в форме субсидий) Научно-исследовательская лаборатория системной медицины здорового старения

Срок очного присутствия привлекаемого ведущего ученого в лаборатории в отчетном периоде:

0 дней

38. Marioni R. E. et al. Tracking the epigenetic clock across the human life course: a meta-analysis of longitudinal cohort data //The Journals of Gerontology: Series A. – 2019. – Т. 74. – №. 1. – С. 57-61.

3.2 Научные (научно-технические) результаты, полученные членами научного коллектива лаборатории по направлению научного исследования за отчетный период в соответствии с планом работ научного исследования, прилагаемых к соглашению о предоставлении из федерального бюджета гранта в форме субсидий

№ п/п	Пункт плана работ научного исследования, в соответствии с которым были выполнены работы	Краткое содержание выполненных работ	Научные (научно-технические) результаты, полученные при проведении исследований
1	Исследование эпигенетики старения населения РФ.	<p>Собраны данные метилирования ДНК крови 168 здоровых добровольцев, проживающих в Нижегородской области. Исследованы гендерные различия для собранных данных с использованием наиболее распространенных оценок эпигенетических возрастов (DNAmAgeHannum, DNAmAge, DNAmPhenoAge, DNAmGrimAge) и оценок клеточного состава, а также с помощью определения различно метилированных проб (DMPs). Проведен анализ различно метилированных у женщин и мужчин проб: анализ обогащения различных геномных структур, анализ обогащения набора генов с использованием Enrichr. Разработана и протестирована собственная тест-система определения эпигенетического возраста.</p>	<p>Оценки эпигенетического возраста DNAmAgeHannum, DNAmAge, DNAmGrimAge показывают значимую положительную возрастную акселерацию у мужчин относительно женщин, значимое положительное увеличение концентрации В-клеток наблюдается у мужчин по сравнению с женщинами. С помощью DMP-анализа определены гендер-специфичные CpG-сайты и соответствующие им гены, которые демонстрируют значимое обогащение в хромосомах 5, 6, 14; в CpG-островах, северных и южных побережьях; в TSS1000 и 1stExon. Анализ обогащения набора генов с использованием Enrichr показал обогащение в процессах, связанных с функционированием печени, а также в реакциях с участием глюконовой кислоты для различных библиотек. Для собственной тест-системы из 12 CpG-сайтов результат оценки хронологического возраста с использованием модели LightGBM составил 8.7 лет для усредненной MAE на всех сплитах кросс-валидации и 4 года для лучшего сплита.</p>

2	Исследование генетических и эпигенетических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.	Собраны данные показателей сфигмографии и информации об отдельных одонуклеотидных полиморфизмах (SNP), связанных с кардиориском, для 158 здоровых добровольцев, проживающих в Нижегородской области. Статистический анализ данных сфигмографии и SNP проводился для изучения структуры данных и взаимодействия показателей между собой (тест Краскала-Уоллиса, корреляция Пирсона). С использованием подходов машинного обучения решалась задача многоклассовой классификации предсказания типа мутации по данным показателей сфигмографии и задача регрессии хронологического возраста по данным сфигмографии и информации о типах мутаций отдельных SNP.	Статистический анализ показал отрицательную корреляцию правого и левого лодыжечно-плечевого индексов с хронологическим возрастом и остальными показателями, между всеми остальными переменными корреляция положительна. Данные показателей сфигмографии не позволяют с достаточной хорошей точностью предсказать тип мутации различных SNP (результат не превышает 0.68 по взвешенной f1-метрике). Для задачи регрессии хронологического возраста по данным сфигмографии лучшая модель LightGBM показала среднюю абсолютную ошибку 6.8 лет на валидационной выборке. Локальная объяснимость на основе SHAP значений показывает, что для примеров с малыми ошибками возраста наибольший вклад в оценку возраста дает значение CPV, а для примеров с большой отрицательной ошибкой младше 60 лет – различные типы давления и правый LPI.
3	Исследование генетики, эпигенетики и протеомики старения.	Собраны комбинированные данные эпигенетических и иммунологических показателей 152 здоровых добровольцев, проживающих в Нижегородской области. Для анализа комплексных биомаркеров старения решалась задача регрессии хронологического возраста. Для решения данной задачи применялись 3 типа моделей машинного обучения: линейные, градиентные деревья решений, нейросетевые архитектуры. Для определения наиболее важных признаков при оценке возраста для лучших моделей использовался метод вычисления SHAP-значений.	Результат линейной модели для объединенных данных эпигенетического и иммунологического профилей (21 признак) оказался ниже, чем результаты градиентных моделей и нейросетевых архитектур. Градиентные и нейросетевые подходы показали схожую производительность, лучший результат показала градиентная модель LightGBM со средней MAE 5.1 года, и лучшей MAE 3.85 лет. Первые 4 места в рейтинге

			важности для построения оценки возраста лучшей моделью LightGBM занимают возраст-ассоциированные CpG-сайты, на пятом месте – иммунологический показатель CXCL9, ассоциированный с возрастом биомаркер.
4	Исследование гетерогенности процессов старения	На основе собственных и внешних лонгитюдных данных метилирования ДНК была исследована гетерогенность процессов старения и проанализированы персонализированные эпигенетические часы.	<p>Показано, что наблюдаемая внутрипопуляционная изменчивость эпигенетического возраста объясняется, прежде всего, наличием индивидуальных траекторий старения. Характер изменения эпигенетического возраста с течением времени зависит от характера изменения метилирования CpG сайтов, входящих в часы, а именно детерминированные изменения метилирования ДНК влекут за собой детерминированные изменения эпигенетического возраста. Детерминированность индивидуальных траекторий старения принципиально важна для анализа персонализированных эпигенетических часов. С этой целью нами были построены «детерминированные часы», имеющие точность сопоставимую с точностью часов Хорвата, но при этом дающие больший процент детерминированных персонализированных траекторий старения.</p>
5	Исследование многомерных биомаркеров старения и возраст-ассоциированных заболеваний	Проводился анализ собранных лонгитюдных данных здоровых субъектов и пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТС ХПН). Исследовались многомерные маркеры эпигенетических возрастных изменений и воспалительного старения (эпигенетические и воспалительные/иммунологические часы).	<p>Был проведен анализ собранных лонгитюдных данных здоровых субъектов и пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТС ХПН). Исследованы многомерные маркеры эпигенетических возрастных</p>

			<p>изменений и воспалительного старения (эпигенетические и воспалительные/иммунологические часы). На основе лонгитюдных данных показано, что с течением времени разница между биологическим и хронологическим возрастом преимущественно уменьшается, что можно интерпретировать как замедление старения. При этом общие тренды замедления изменения биологического возраста при старении одинаковы как для здоровых людей, так и для пациентов с ТС ХПН. Так же в результате исследования индивидуальных продольных траекторий была продемонстрирована гендер-специфичность процессов воспалительного старения.</p>
6	<p>Исследование процессов нейродегенерации и воспаления</p>	<p>Экспериментальные и численные исследования морфо-функциональных изменений в астроцитарных сетях, наблюдаемых при нейродегенеративных заболеваниях и их влияния на нейронную активность.</p>	<p>Показано, что при физиологическом (репликативном) старении астроциты <i>in vitro</i> увеличивают экспрессию воспалительных цитокинов (IL-1-β, TNFα), идет усиление экспрессии антиапоптотического фактора Bcl2 и потеря реактивности системы гипоксия индуцированного фактора Hif 1α. D-галактозная модель старения не является в полной мере адекватной, так как молекулярные изменения в клетках не соответствуют изменениям при репликативном старении. Разработан подход сетевого анализа морфологии среза астроцитов, с применением которого продемонстрирована концентрация молодых клеток в одной фокальной плоскости и наличие большой связанной компоненты клеток, в</p>

			сравнении с физиологически старыми клетками равномерно рассредоточенными по пространству во всех направлениях и обладающих малыми компонентами на всех слоях. Разработаны биофизические математические модели нейрон-астроцитарных сетей. На основе разработанных моделей изучено влияние морфо-функциональных изменений в астроцитарных сетях, наблюдаемых при нейродегенеративных заболеваниях, на сигнализацию нейронных сетей.
7	Публикация статей с результатами проведенных научных исследований в научных изданиях, индексируемых в базе данных Web of Science Core Collection.	Подготовка полученных результатов к печати и опубликование. Копии опубликованных статей приложены в архиве с подтверждающими документами.	По результатам выполнения проекта опубликованы 5 работ в научных журналах 1 и 2 кварталей по базе "Web of Science", из них 3 работы в журналах 1 квартеля
8	Приобретение оборудования и материалов для проведения научного исследования.	Планирование и закупка оборудования, материалов и комплектующих для проведения исследований. Перечень приобретенного оборудования, материалов и комплектующих приложен в архиве с подтверждающими документами.	Лаборатория дооснащена оборудованием, материалами и комплектующими для проведения вычислительных и биологических исследований.
9	Участие ведущего ученого и членов научного коллектива лаборатории в конференциях, научных семинарах и симпозиумах.	Подготовка и представление докладов на научных конференциях. Копии программ и тезисов научных мероприятий приложены в архиве с подтверждающими документами.	Сделано 20 докладов на конференциях по тематике исследований.
10	Организация и проведение научного мероприятия по направлению научного исследования.	Организация и проведение конференции по тематике исследований. Копия приказа №154-ОП от 15.03.2022 о проведении конференции приложена в архиве с подтверждающими документами.	Проведена 75я всероссийская с международным участием школа-конференция молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление»
11	Материально техническое обеспечение выполняемых работ.	Материально техническое обеспечение выполняемых работ. Проведен текущий ремонт помещений лаборатории.	